

第27回患者申出療養評価会議(令和3年8月20日)における患者申出療養の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	受理日並びに告示適用日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2 (「患者申出療養に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金※2	総評	その他(事務的対応等)
012	BRAFV600 変異陽性の進行性神経腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養	進行性小児神経腫	受理日 令和3年8月6日 告示適用日 令和3年9月17日	タフィンラーカプセル (ノバルティスファーマ株式会社)  メキニスト錠 (ノバルティスファーマ株式会社)	九州大学病院	47万7千円	44万5千円	18万9千円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。  
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

令和3年10月13日

**「BRAFV600変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養（整理番号012）」の患者申出療養評価会議  
における評価結果の概要について**

### 1. 患者申出療養の概要

<p>患者申出療養の名称： BRAFV600変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養</p>
<p>適応症：進行性小児神経膠腫</p>
<p>内容：</p> <p>（概要）</p> <p>我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において BRAFV600 変異陽性が確認された 15 歳未満の進行性神経膠腫を有する小児患者に対し、ダブラフェニブ 1 日 2 回経口投与とトラメチニブ 1 日 1 回経口投与し、有効性と安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) 基準に基づく投与開始後 16 週までの最良総合効果とする。</p> <p>副次的評価項目は、無増悪生存期間、及び、有害事象とする。</p> <p>（効果）</p> <p>ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法は、BRAFV600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫、及び、BRAFV600 変異を有する非小細胞肺癌に対して我が国で承認されている。</p> <p>BRAFV600E 変異陽性高悪性度神経膠腫に対して、成人を対象とした第 II 相試験や小児の症例報告により、有効性を示唆する結果が報告されている。また、BRAFV600E 変異陽性低悪性度神経膠腫についても、小児を対象とした第 I/IIa 相試験で有効性を示唆する結果が報告されている。以上のことから、小児の BRAFV600 変異を有する神経膠腫に対しても、効果が期待される。</p> <p>（患者申出療養に係る費用）</p> <p>患者申出療養にかかる費用として、認定臨床研究審査委員会申請手数料が初回 500,000 円、2 年目以降毎年 300,000 円が必要となる。4 年間で 4 例予定しているため、1 例あたり 350,000 円必要となる。また、臨床研究保険料が 4 年間で 509,000 円のため</p>

め、1例あたり127,250円必要となる。

本研究で用いる試験薬のコストは供給元であるノバルティスファーマ株式会社が負担する。

臨床研究中核病院	九州大学病院
協力医療機関	なし

## 2. 患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果

(1) 開催日時：令和3年8月20日（金）

第27回患者申出療養評価会議

(2) 審議概要及び審議結果

九州大学病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、本会議からの指摘に対して適切な回答がなされたことをうけ、当該新規技術の申請内容が患者申出療養として妥当であると判断した。

(議論の概要等)

- ・ 当該医療技術が治験や先進医療等の他の制度で実施できない理由について、医療機関に確認したところ、BRAFV600 変異陽性の低悪性度神経膠腫、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の効果を評価する第II相試験が、日本を含む国際共同治験として実施されているが、申出のあった時点では、登録期間が終了しており、現在は新規患者が参加することができず、また拡大治験を実施する予定も無いとのことであった。

また、前述の企業治験で有用な結果が得られれば、適応拡大につながると考えられ、現時点で新たな先進医療を実施する意義が乏しいこと、他に標準治療がない小児患者と家族の思いに応える形で実施するものであることから、患者申出療養制度を用いる、との回答を得た。

- ・ 事前評価担当構成員からは同意文書・アセント文書の修正等の必要性につき指摘があったものの、いずれも事前に適切な回答が得られたため事前の総合評価としては「適」と判断された。

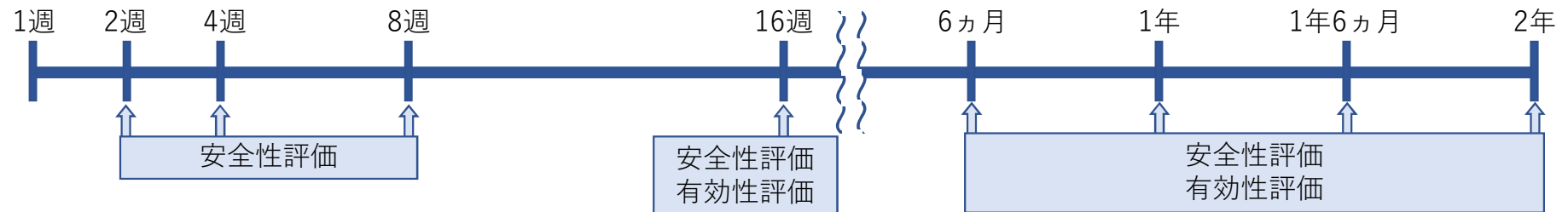
## BRAFV600変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象とした ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養 (概要図)

### ◆ 対象と目的

- ・ BRAFV600変異陽性の神経膠腫を有し、かつ実施すべき標準治療が存在しない15歳未満の小児患者
- ・ ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価

### ◆ 投与方法と評価スケジュール

- ・ 年齢及び体重に基づく用量で、ダブラフェニブ1日2回経口投与とトラメチニブ1日1回経口投与
- ・ 安全性評価は、投与開始後16週までは以下の時点、それ以降は6ヶ月、1年、1年6ヶ月、2年で実施。
- ・ 投与期間中は、投与開始後16週、6ヶ月、1年、1年6ヶ月、2年の時点で有効性評価を実施。



◆ **主要評価項目**：投与開始後16週までの最良総合効果

◆ **副次評価項目**：無増悪生存期間、有害事象

### ◆ 症例登録予定

- ・ 症例数見込み：4症例、登録期間：18ヵ月、追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

## 薬事承認までのロードマップ

### 日本における 薬事承認状況

#### 効能・効果

- ・ *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
- ・ *BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**承認年月** (2剤併用として)  
2016年3月

### 米国・欧州における 薬事承認状況

#### 効能・効果

- ・ *BRAFV600E/K* 遺伝子変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫
- ・ *BRAFV600E/K* 遺伝子変異を有するリンパ節転移のある悪性黒色腫への術後治療

- ・ *BRAFV600E* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌
- ・ *BRAFV600E* 変異を有する局所進行または転移性未分化甲状腺癌 (米国)

**承認年月** (2剤併用として)  
2014年1月(米国)  
2015年9月(欧州)

*BRAFV600* 変異陽性の低悪性度神経膠腫 (LGG)、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫 (HGG) を有する小児及び青少年患者を対象にトラメチニブとの併用によるダブラフェニブの効果を評価する第II相、非盲検、国際共同試験

**対象**： *BRAFV600* 変異陽性の低悪性度神経膠腫 (LGG)、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫 (HGG) を有する小児及び青少年患者

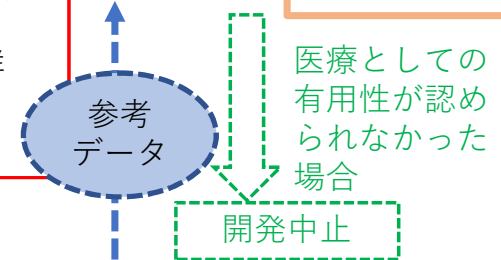
**デザイン**：非盲検, LGG 2:1の比率で治験薬群と化学療法群に無作為割付, HGG 単群

**登録症例数**：LGG 102名、HCG 40名 (日本人 13名)

**試験期間**：2017年12月～2025年10月 (登録期間 終了)

有用性が認められた場合

適応追加



### 【患者申出療養】

*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

**対象**： *BRAFV600* 変異陽性の神経膠腫を有し、かつ実施すべき標準治療が存在しない15歳未満の小児

**目的**：ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価

**評価項目**：投与開始後16週までの最良総合効果、無増悪生存期間、有害事象

**症例数見込み**：4症例

**予定期間**：登録期間 18か月 追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

**実施医療機関**：九州大学病院

安全性上の問題等で、継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ